

Das schilddrüsen- ähnliche follikuläre Nierenzellkarzinom

Eine eigene Tumorentität?

Das primäre schilddrüsenähnliche follikuläre Nierenzellkarzinom („thyroid-like follicular carcinoma of the kidney“) ist eine äußerst seltene Tumorentität, welche morphologisch einer gut differenzierten, follikulären Schilddrüsenneoplasie ähnelt [1]. Der erste vollständig dokumentierte Fall eines schilddrüsenähnlichen follikulären Nierenzellkarzinoms wurde im Jahr 2006 von Jung et al. [6] beschrieben. Bereits im Jahr 2004 wurden 4 Fälle dieser neuen Form von Nierentumoren als Abstract publiziert und dann um 2 Fälle erweitert und als komplette Originalarbeit im *American Journal of Surgical Pathology* von Amin et al. [1] im Jahr 2009 veröffentlicht. Bisher wurden in der Literatur insgesamt nur 9 Fälle des schilddrüsenähnlichen follikulären Nierenzellkarzinoms vorgestellt [1, 3, 6, 9]. Hier beschreiben wir einen weiteren Fall, der im Rahmen einer Autopsie als Zufallsbefund entdeckt wurde.

Kasuistik

Klinik

Die Krankenhauszweisung eines 58 Jahre alten Mannes 18 Tage prä mortal erfolgte 4 Tage nach ambulanter Abdomen- und Thorax-CT wegen Kurzatmigkeit, erhöhten D-Dimeren sowie seit einer Woche

bestehendem Nachtschweiß und Schwäche, wobei eine radiologisch vermutete Lungenembolie ausgeschlossen werden konnte. Dabei war jedoch eine Splenomegalie bildgebend aufgefallen. Als Zufallsbefund zeigte sich computertomographisch ein 2,5×3 cm messender, hyperperfundierter Tumor am Oberpol der linken Niere unklarer Dignität (Abb. 1a). Die MRT der Nieren präsentierte eine polylobulierte, in T2- und T1-Wichtung zum Nierengewebe isointense Läsion bzw. eine im Vergleich zum erwähnten Vor-CT stationäre Raumforderung am Oberpol der linken Niere (2,3×1,5 cm)

mit arterieller Kontrastmittelaufnahme (Abb. 1b). Zudem zeigte sich eine bekannte Nierenzyste in der Pars intermedia links (3,2×2,3 cm) sowie am Übergang Oberpol/Pars intermedia der rechten Niere (7×6 mm). Differenzialdiagnostisch wurde der Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom geäußert. Radiologisch wurden in diesem Zusammenhang weder regional vergrößerte Lymphknoten noch Metastasen gefunden.

Klinisch wies der Patient an Stamm und Extremitäten zahlreiche Hämatome und Petechien auf. Laborchemisch fielen eine Thrombopenie, eine Anämie sowie

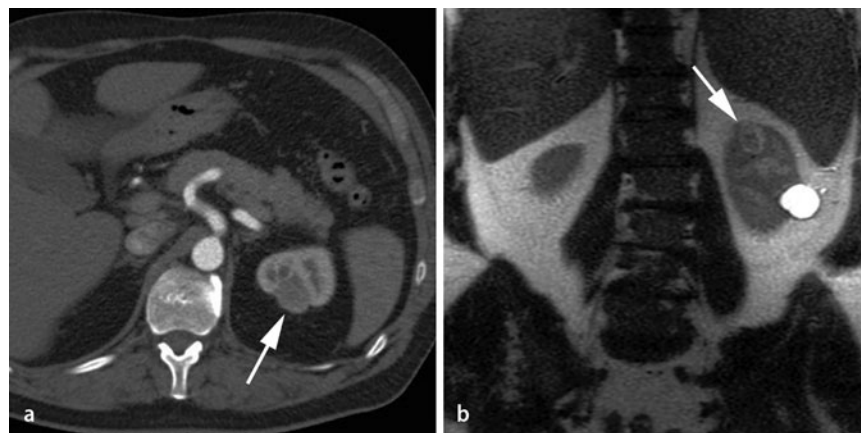


Abb. 1 ▲ Prä mortale Bildgebung. **a** Abdominale Computertomographie 22 Tage prä mortal. Axiale Schicht einer kontrastmittelverstärkten CT durch den Oberbauch mit Nachweis der soliden, Kontrastmittel aufnehmenden Läsion am Oberpol der linken Niere (Pfeil). **b** Abdominale Magnetresonanztomographie, T2w, 17 Tage prä mortal: In der koronaren, T2-gewichteten Magnetresonanztomographie stellt sich in der linken Niere die Läsion leicht randständig hyperintens dar (Pfeil). Bekannte Nierenzyste in der Pars intermedia links (3,2×2,3 cm)

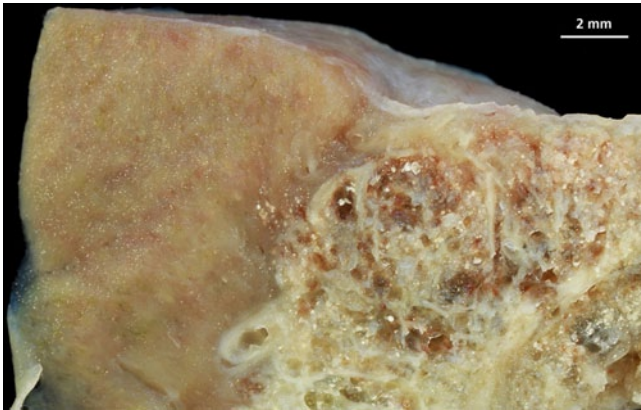


Abb. 2 ◀ Makroskopie des schilddrüsenähnlichen follikulären Nierenzellkarzinoms

im manuellen Differenzialblutbild 48% Blasten auf. Damit musste von einer akuten myeloischen Leukämie mit ausgeprägter B-Symptomatik und Blutungskomplikationen ausgegangen werden, was der Befund einer Knochenmarkstanzbiopsie bestätigte. Die im Rahmen der hämatologischen Abklärungen erfolgte „Multiplex polymerase chain reaction“ (Multiplex PCR, HemaVision) konnte die wesentlichen genetischen Veränderungen bei akuter Leukämie, insbesondere auch eine „mixed lineage leukemia“ (MLL) mit Translokation t(9/11) (p22;q23) ausschließen. Der weitere klinische Verlauf war geprägt durch eine pulmonale Verschlechterung im Rahmen der etablierten Induktionschemotherapie, eine schwere Koagulopathie sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Gemäß klinischen Angaben verstarb der Patient 18 Tage nach dem Krankenhauseintritt an einem septischen Multiorganversagen.

Autopsie

In der Autopsie fand sich am Nierenoberpol links ein 3×3×2,5 cm messender, auf der Schnittfläche eher inhomogen erscheinender gelb-brauner, scharf begrenzter, die Nierenkapsel überschreitender, leicht gelappt konfigurierter Tumor mit bereits makroskopisch nachweisbaren, disseminiert verteilten kleinsten follikelartigen Strukturen (▣ Abb. 2). Autoptische Hinweise auf eine Lymphknoten- oder Organmetastasierung ergaben sich nicht. Die Schilddrüse war 20 g schwer und zeigte histologisch regressive Veränderungen ohne Hinweise auf eine Neoplasie. Nebenbefundlich konnte ein bis dahin unbekanntes Adenokarzinom der Pros-

tata (Gleason-Score 2+3=5) nachgewiesen werden. Als todesursächlich relevante Autopsiebefunde ergaben sich als Folge der akuten myeloischen Leukämie multiple Parenchymeinblutungen des Groß- und Kleinhirns, Blutungen in den Atemwegen sowie im Gastrointestinaltrakt. Daneben lagen eine biventrikuläre exzentrische Myokardhypertrophie mit Zeichen der akuten hypoxischen Myokardschädigung, eine organisierende Pneumonie und eine ausgeprägte intrahepatische Cholestase bei Einzelzellnekrosen der Leber vor. Weder klinisch, bildgebend, noch autoptisch konnte eine Neoplasie in der Schilddrüse festgestellt werden.

Histologie und Immunhistologie

Histologisch fanden sich in der scharf begrenzten Neoplasie teils mikro-, teils makrofollikuläre Strukturen. Die Follikel enthielten überwiegend eosinophiles, teils schollig anmutendes kolloidähnliches Material. Multifokal zeigten sich ausgeprägte Kalzifizierungen des kolloidähnlichen Materials mit teils zwiebelschalenartig aufgebauten, an Psammomkörper erinnernder Konfiguration. Papilläre Formationen waren nicht erkennbar. Die Zellen zeigten eine nur geringe Pleomorphie. Das Zytoplasma der Zellen war eosinophil, die Zellkerne waren rund bis rundoval mit homogenem Chromatin. Mitosefiguren im Tumor waren selten (HE-Färbung; ▣ Abb. 3).

Das nicht neoplastisch veränderte Nierengewebe zeigte eine Thyreoidisierung der Tubuli mit Tubulusatrophie und kolloidartigem Material.

Immunhistochemisch waren die Tumorzellen positiv für CD10 und Pan-

Zytokeratin (▣ Abb. 4, 5). Einzelzellen waren positiv für Zytokeratin 7, WT1 und CD56, jedoch bestand kein Anhalt für eine Expression von RCC, Pax2, Thyroglobulin, „thyroid transcription factor-1“ (TTF-1), Alpha-Methylacyl-CoA Racemase (AMACR), Vimentin oder CD57.

Diskussion

Die bei einer Autopsie zufällig identifizierte Neoplasie der Niere ähnelte morphologisch stark einem follikulären Schilddrüsenkarzinom, sodass primär auch an ein metastasierendes Schilddrüsenkarzinom gedacht wurde. Die bei der Autopsie vollständig untersuchte Schilddrüse zeigte jedoch keine neoplastischen Veränderungen. Dies führte zur Diagnose eines primären schilddrüsenähnlichen follikulären Nierenzellkarzinoms („thyroid-like follicular carcinoma of the kidney“).

Bislang wurden weniger als 10 Fälle dieser Tumorentität beschrieben. Das Erkrankungsalter der Patienten liegt zwischen 29 und 83 Jahren, wobei das Lebensalter bei 5 aller 9 vorbeschriebenen Fälle zum Diagnosezeitpunkt jünger als 36 Jahre betrug. Frauen scheinen im Verhältnis 6:3 häufiger betroffen zu sein als Männer. Eine erwähnenswerte medizinische Vorgeschichte fand sich in 2 der bisher 9 beschriebenen Fälle; in einem Fall lag ein primäres Osteosarkom der Rippe, im anderen Fall ein primäres Adenokarzinom des Kolons [1] vor. In unserem Fall ergaben sich als zusätzliche Diagnosen eine todesursächlich relevante akute myeloische Leukämie sowie ein Adenokarzinom der Prostata.

Ausgehend von den Erfahrungen mit dieser geringen Fallzahl handelt es sich um ein Nierenzellkarzinom mit geringem Malignitätspotenzial [1]. Meist wird das schilddrüsenähnliche follikuläre Nierenzellkarzinom im Rahmen einer aus anderen medizinischen Gründen indizierten radiologischen Untersuchung zufällig erkannt [1]. Nur ein Patient präsentierte sich initial klinisch mit Flankenschmerz und Hämaturie [3]. Alle von Amin et al. [1] beschriebenen 6 Patienten überlebten und zeigten im mittleren Follow-up von 47 Monaten nach Nephrektomie keinen Tumornachweis mehr. Eine Metastasierung wurde in bisher 3 Fällen beschrie-

ben. Dabei handelte es sich um eine Metastasierung in die Hiluslymphknoten der Niere [1], in die Lunge [9] sowie in die Lunge und die retroperitonealen Lymphknoten [3]. Todesfälle, die auf diesen Karzinomtyp zurückzuführen sind, wurden bisher nicht bekannt.

Die klinisch relevante Bedeutung des primären follikulären Nierenzellkarzinoms ist die morphologische Abgrenzung zum metastasierenden Schilddrüsenkarzinom [1], wobei die bis dato in allen beschriebenen Fällen beobachtete immunhistochemische Negativität für Thyreoglobulin und TTF-1 beim primären schilddrüsenähnlichen follikulären Nierenzellkarzinoms wegweisend sein kann [1, 5]. Alle in der Literatur beschriebenen Fälle metastasierender Schilddrüsenkarzinome in der Niere ergaben eine Positivität für Thyreoglobulin und/oder TTF-1, was zur immunhistochemischen Abgrenzung des primären follikulären Nierenzellkarzinoms zum in die Niere metastasierenden Schilddrüsenkarzinom hilfreich ist. Als eher unwahrscheinliche aber erwähnenswerte Differenzialdiagnosen zu betrachten sind eine metastasierende Struma ovarii [7] oder ein Ovarialteratom mit vorherrschendem Schilddrüsenparenchym. Bisher sind jedoch in der Literatur keine Fälle einer malignen Struma ovarii mit renaler Metastasierung bekannt geworden [2].

Makroskopisch handelt es sich bei diesen Nierenneoplasien um gut umschriebene, unifokale Tumoren mit homogener, gelb- bis dunkelbrauner Schnittfläche und einem Durchmesser von 1,9 und 4 cm (Median 2,8 cm). Tumornekrosen wurden in wenigen Fällen [1, 3, 6] beschrieben, bei Dhillon et al. [3] bei Status nach präoperativer Chemotherapie. Die Histologie ist sehr charakteristisch. Die Nierentumoren haben histologisch eine gut abgrenzbare, unterschiedlich dicke, fibröse Kapsel (1–5 mm) sowie eine prominente follikuläre Architektur, bestehend aus Mikro- und Makrofollikeln, die mit kolloidähnlichem Material gefüllt sind [1]. In 3 von 6 Fällen aus der Serie von Amin et al. [1] findet sich fokales kalzifiziertes Kolloid, in 2 dieser 6 Fälle fleckförmig lymphoide Aggregate inklusive Keimzentrumformationen. Papilläre Architektur, klar- oder spindelezellige Areale, Nekrosen und lymphovaskuläre Emboli wurden in den Tu-

Pathologe 2014 · 35:83–87 DOI 10.1007/s00292-013-1772-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

S. Berens · P. Vogt · H. Alkadhi · N. Berger · H. Moch

Das schilddrüsenähnliche follikuläre Nierenzellkarzinom. Eine eigene Tumorentität?

Zusammenfassung

Das schilddrüsenähnliche follikuläre Nierenzellkarzinom wurde auf der Grundlage von bisher 9 Fallbeschreibungen als eigenständige Nierentumorentität postuliert. Diese neue Tumorentität ist bis dato nicht in der Tumorklassifikation der World Health Organisation (WHO) aufgeführt. Wir beschreiben hier einen weiteren Fall, der als Zufallsbefund bei der Autopsie eines 58-jährigen Patienten identifiziert wurde. Der Patient verstarb an den Folgen einer akuten myeloischen Leukämie nach Chemotherapie und hatte zusätzlich ein Adenokarzinom der Prostata. Der Nierentumor war im Nierenoberpol links lokalisiert und hatte einen Durchmesser von 3 cm bei grau-brauner Schnittfläche. Histologisch zeigte der Tumor das typische schilddrüsenähnliche mikro- und makrofollikuläre Bild sowie eosinophiles intrafollikuläres kolloid-

ähnliches Material mit teils multifokalen Verkalkungsherden. Immunhistologisch war er CD10-positiv sowie TTF1- (thyroidaler Transkriptionsfaktor-1-) und Thyreoglobulin-negativ. Die Zusammenschau der publizierten Fälle zeigt, dass diese Tumoren ein geringes Metastasierungsrisiko besitzen. Die bisherigen Erfahrungen mit diesem Tumor sind allerdings zu gering, um das schilddrüsenähnliche follikuläre Nierenzellkarzinom als eigenständige Tumorentität für die nächste WHO-Klassifikation uneingeschränkt empfehlen zu können.

Schlüsselwörter

Autopsie · Nierentumorklassifikation · Akute myeloische Leukämie · „Mixed lineage leukemia“ · Metastasierungsrisiko

Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney. A separate tumor entity?

Abstract

Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney is postulated as a potentially new entity of renal tumor based on nine previously published case reports. This tumor entity is not yet integrated into the classification of tumors of the World Health Organization (WHO). In this article a new case of thyroid-like follicular carcinoma of kidney is described which was incidentally detected at autopsy. The 58-year-old patient died of complications of acute myeloid leukemia after chemotherapy and also had prostatic adenocarcinoma. The renal tumor in the left kidney had a diameter of 3 cm and showed a grey-brown cut surface. Histologically, the tumor presented with a typical thyroid-like microfollicular and macrofollicular structure filled with eosino-

philic, colloid-like material with calcification. Immunohistologically the renal tumor was CD 10 positive and negative for thyroid transcription factor 1 (TTF1) and thyroglobulin. A synopsis of the published case reports indicates that thyroid-like follicular carcinoma of the kidney has a low risk of metastasis. More experience with further cases of thyroid-like follicular renal carcinoma is necessary before a recommendation of a separate tumor entity in the next WHO classification is justified.

Keywords

Autopsy · Renal tumor classification · Acute myeloid leukemia · Mixed lineage leukemia · Risk of metastasis

moren nicht beobachtet [1]. Die Kerne sind meist rund, selten oval mit homogenem Chromatin, in 2 der 6 von Amin et al. [1] untersuchten Fälle zeigten sich hyperchromatische Kerne, in 5 von 6 Fällen irreguläre Kernmembranen. Die Nukleolen sind unauffällig, mitunter können einige Mitosefiguren vorliegen [1]. Bei allen Tumoren wurde ein Fuhrman-Kerngrad 2 festgestellt [1]. Das schilddrüsenähnliche follikuläre Nierenzellkarzinom weist im

Gegensatz zu papillären Schilddrüsenkarzinomen keine papilläre Architektur, hellen Zellkerne, Kerneinschlüsse oder -kerben auf. Die von Sterlacci et al. [9] dokumentierte Lungenmetastase eines Patienten zeigte eine zum primären follikulären Nierenzellkarzinom identische Histomorphologie. Auch Dhillon et al. [3] beschrieben die im follikulären Nierenzellkarzinom typischen histologischen Follikel mit Kolloid. Die Lymphknoten- und

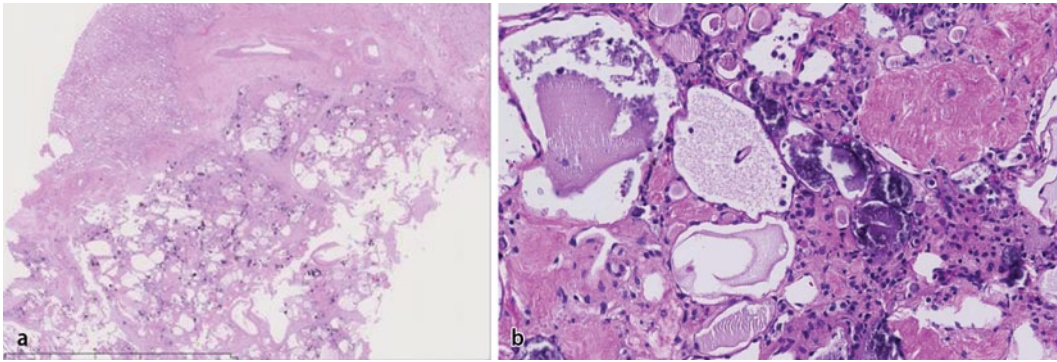


Abb. 3 ◀ Primäres schilddrüsenähnliches follikuläres Nierenzellkarzinom. **a** Histologie, Übersicht, HE-Färbung. **b** Follikelähnliche Strukturen und Verkalkungen, HE-Färbung

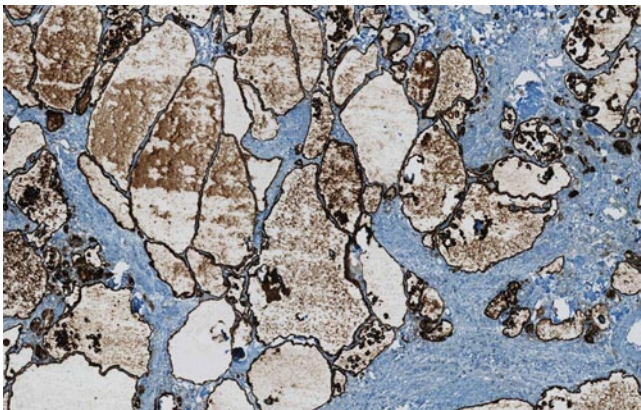


Abb. 4 ◀ Immunhistochemie, Positivität für CD10

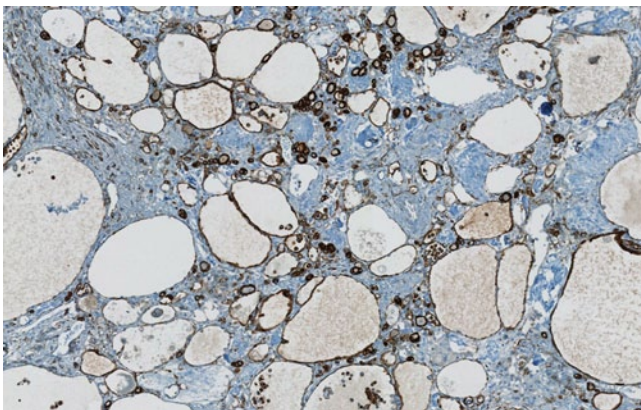


Abb. 5 ◀ Immunhistochemie, Positivität für Zytokeratin (CKpan8)

Lungenmetastasen zeigten ebenfalls eine follikuläre Architektur mit kolloidähnlichem Material.

Bei allen von Amin et al. [1] untersuchten Fällen des primären follikulären Nierenzellkarzinoms waren immunhistochemisch eine Negativität für Thyreoglobulin und TTF-1, Positivität für CK7 in einem Fall und Negativität für Pax2, RCC, CD10, WT1, Ksp-cadherin, Alpha-Methylacyl-CoA Racemase (AMACR), Vimentin, CD56 und CD57 nachweisbar. Der von Sterlacci et al. [9] publizierte Fall zeigte immunhistochemisch eine Positivität für CK7, CK20, CAM5.2, Vi-

mentin sowie eine Negativität für CD10, CD117, TTF1 und Thyreoglobulin. Gemäß Dhillon et al. [3] ergab sich eine Positivität für Pax2 und 8, CK5, CK7, „epithelial membrane antigen“ (EMA), Vimentin, fokale Positivität für N-Cadherin, Negativität für TTF1 und Thyreoglobulin, CEA, CK20, CD10, RCC, CD117, WT1, p63 und AMACR (■ Tab. 1).

Das Genexpressionsmuster beim primären follikulären Nierenzellkarzinom ergab, verglichen mit klarzelligen und chromophoben Nierenzellkarzinomen, eine Über- bzw. Unterexpression von 135 bzw. 46 Genen [1] und es wurden diverse

Chromosomenverluste und -gewinne beschrieben, u. a. von 8q24, 12 und 16 sowie eine Vermehrung der Chromosomen 1, 2, 3, 5, 6, 10, 11, 16 und 17 [1, 4]. Bislang wurden noch keine Mutationsanalysen für das VHL-Gen durchgeführt, um eine Beziehung zum klarzelligen Nierenzellkarzinom sicher auszuschließen. Von Amin et al. [1] wurde bei primären schilddrüsenähnlichen follikulären Nierenzellkarzinomen eine 2,5-fache Überexpression des MLL-Gens („mixed lineage leukemia“) beschrieben. Das MLL-Gen kodiert für Transkriptionsfaktoren, die an der Onkogenese einiger hämatologischer maligner Erkrankungen, insbesondere der akuten Leukämie beteiligt sind [8]. Interessanterweise lag bei dem hier beschriebenen Patienten eine akute myeloische Leukämie vor. Inwieweit ein kausaler Zusammenhang zwischen akuter myeloischer Leukämie und dem schilddrüsenähnlichen Nierenzellkarzinom besteht, sollte Gegenstand weiterführender wissenschaftlicher Untersuchungen und Studien sein.

Insgesamt handelt es sich somit um eine sehr seltene Tumorentität. Die bisher beschriebenen Fälle dokumentieren ein eher niedriges Metastasierungspotenzial, allerdings ist die Fallzahl noch zu gering, um diesbezüglich eine schlüssige Aussage zu treffen. Für die Akzeptanz des primären follikulären Nierenkarzinoms als neue Entität in einer künftigen WHO-Klassifikation sind Erfahrungen mit weiteren Tumoren erforderlich.

Tab. 1 Immunhistochemisches Profil. Ergebnisse aller bisherigen immunhistochemischen Untersuchungen zum primären schilddrüsenähnlichen follikulären Nierenzellkarzinom

Immunhistochemische Positivität	Immunhistochemische Negativität
CK5	Thyroid transcription factor-1 (TTF1)
CK7	Thyreoglobulin
CK20	Pax2
CKpanB	RCC
CAM5.2	WT1
Vimentin	Ksp-cadherin
Pax2	Vimentin
Pax 8	CD10
„Epithelial membrane antigen“ (EMA)	CD56
N-Cadherin (fokal positiv)	CD57
CD10	CD117
CD56 (Einzelzellen)	CEA
WT1 (Einzelzellen)	CK20
	P63
	Alpha-Methylacyl-CoA Racemase (AMACR)

Fazit für die Praxis

Das schilddrüsenähnliche follikuläre Nierenzellkarzinom ist eine kürzlich beschriebene Tumorentität, die hoch differenzierten follikulären Schilddrüsenkarzinomen ähnelt. Insofern muss bei Tumoren in der Niere, die eine schilddrüsenähnliche follikuläre Morphologie aufweisen, neben einem metastasierenden Schilddrüsenkarzinom auch ein primäres follikuläres Nierenzellkarzinom ausgeschlossen werden. Neben dem klinischen Kontext ist dabei die negative immunhistochemische Reaktion für TTF-1 und Thyreoglobulin Voraussetzung für die korrekte Diagnose.

Korrespondenzadresse

S. Berens

Institut für Rechtsmedizin,
Abteilung Forensische Medizin und Bildgebung,
Universität Zürich
Winterthurerstr. 190/52, 8057 Zürich
Schweiz
sandra.berens@irm.uzh.ch

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt für sich und ihre Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Amin MB, Gupta R, Ondrej H et al (2009) Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol* 33:393–400
2. Asa SL (2005) The role of immunohistochemical markers in the diagnosis of follicular-patterned lesions of the thyroid. *Endocr Pathol* 16:295–309
3. Dhillon J, Tannir NM, Matin SF et al (2011) Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney with metastases to the lungs and retroperitoneal lymph nodes. *Hum Pathol* 42:146–150
4. Gupta R, Viswanathan S, D'Cruz A et al (2008) Metastatic papillary carcinoma of thyroid masquerading as a renal tumour. *J Clin Pathol* 61:143
5. Insabato L, Ben-Dor D, Galliani CA et al (2009) Primary thyroid and thyroid-like follicular carcinoma of the kidney versus solitary metastatic carcinoma of the thyroid: a vexing issue. *Virchows Arch* 454:717–718
6. Jung SJ, Chung JI, Park SH et al (2006) Thyroid follicular carcinoma-like tumor of kidney: a case report with morphologic, immunohistochemical, and genetic analysis. *Am J Surg Pathol* 30:411–415
7. Robboy SJ, Shaco-Levy R, Peng RY et al (2009) Malignant struma ovarii: an analysis of 88 cases, including 27 with extraovarian spread. *Int J Gynecol Pathol* 28:405–422
8. Slany RK (2009) The molecular biology of mixed lineage leukemia. *Haematologica* 94:984–993
9. Sterlacci W, Verdorfer I, Gabriel M et al (2008) Thyroid follicular carcinoma-like renal tumor: a case report with morphologic, immunophenotypic, cytogenetic, and scintigraphic studies. *Virchows Arch* 452:91–95



Kommentieren Sie
diesen Beitrag auf
springermedizin.de

► Geben Sie hierzu den
Beitragstitel in die Suche ein
und nutzen Sie anschließend
die Kommentarfunktion am
Beitragsende.